

ALPHA KLOTHO: PERAN BIOMOLEKULER DAN POTENSINYA SEBAGAI BIOMARKER LUARAN KLINIS DALAM PNEUMONIA GERIATRI : STUDI LITERATUR

Dicky Wahyudi^{1*}, Diniwati Mukhtar², Tjandra Yoga Aditama³, Himmi Marsiati⁴

¹⁻⁴Universitas Yarsi

[*Email Korespondensi : dicky.wahyudi@unja.ac.id]

Abstract: Alpha Klotho: Biomolecular Role and Its Potential as a Clinical Outcome Biomarker in Geriatric Pneumonia. *Pneumonia is more prevalent in the geriatric population because it is associated with physiological changes that result in decreased lung function, reduced regeneration, airway remodeling, weakened innate and adaptive immune responses, increased susceptibility, and possible comorbidities that complicate recovery. One of the cytoprotective proteins that is essential in preventing lung damage is α -klotho. α -klotho is mainly produced in the kidney and is one of the endocrine hormones that are essential for tissue maintenance and protection. α -klotho plays a role in preventing aging, slowing down the rate of premature multi-organ degeneration, reducing oxidative stress, and suppressing inflammation-mediated tissue damage. These effects are obtained through inhibition of the transforming growth factor β (TGF- β), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), Wnt and NF- κ B pathways. The expression of α -klotho decreases with age. Decreased α -Klotho expression in the lung is associated with increased oxidative stress, inflammation, and apoptosis as well as decreased mucociliary clearance function and increased alveolus dilation rate. To date there have been no specific studies examining α -klotho expression in geriatric pneumonia. However, a recent study revealed the potential of this protein as a biomarker. It was found that α -klotho levels had a significant negative relationship to various acute inflammatory biomarkers which are important components in the pathogenesis of pneumonia. The potential of α -klotho as a modulator of inflammatory response suggests the possibility of being used as a biomarker representative of pneumonia conditions in the elderly population in predicting clinical outcomes.*

Keywords: Alpha Klotho, Biomarker, Pneumonia

Abstrak : Alpha Klotho: Peran Biomolekuler dan Potensinya Sebagai Biomarker Luaran Klinis Dalam Pneumonia Geriatri. Pada populasi geriatri, pneumonia menjadi lebih berisiko karena dikaitkan dengan perubahan fisiologis yang mengakibatkan penurunan fungsi paru, berkurangnya regenerasi, remodeling saluran napas, melemahnya respons imun bawaan dan adaptif, peningkatan kerentanan hingga adanya kemungkinan komorbid yang mempersulit pemulihan. Salah satu protein sitoprotektif yang esensial dalam mencegah kerusakan paru adalah α -klotho. α -Klotho utamanya diproduksi pada ginjal merupakan salah satu hormon endokrin yang sangat penting untuk pemeliharaan dan perlindungan jaringan. α -Klotho berperan dalam mencegah penuaan, memperlambat tingkat degenerasi multi-organ prematur, menurunkan stres oksidatif, dan menekan kerusakan jaringan yang diperantarai oleh inflamasi. Efek tersebut diperoleh melalui inhibisi pada jalur *transforming growth factor β* (TGF- β), *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), Wnt dan NF- κ B. Ekspresi α -klotho menurun seiring bertambahnya usia. Penurunan ekspresi α -klotho pada paru dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif, inflamasi, dan apoptosis serta penurunan fungsi pembersihan mukosiliar dan peningkatan laju pelebaran alveolus. Hingga saat ini belum ada penelitian khusus yang meneliti ekspresi α -klotho pada pneumonia geriatri. Namun, penelitian terbaru

mengungkap potensi protein ini sebagai biomarker. Ditemukan bahwa kadar α -klotho memiliki hubungan negatif yang signifikan terhadap berbagai biomarker inflamasi akut yang merupakan komponen penting dalam patogenesis pneumonia. Potensi α -klotho sebagai modulator respon inflamasi menunjukkan kemungkinan untuk digunakan sebagai biomarker yang mewakili kondisi pneumonia pada populasi lanjut usia dalam memprediksi luaran klinis.

Kata Kunci : Alpha Klotho, Biomarker, Pneumonia

PENDAHULUAN

Proses degeneratif paru normal dikaitkan dengan perubahan fisiologis yang mengakibatkan penurunan fungsi paru, berkurangnya regenerasi, remodelling saluran napas, melemahnya respons imun bawaan dan adaptif, dan peningkatan kerentanan terhadap penyakit pernapasan (Bowdish, 2019; Cho & Stout-Delgado, 2020; Schneider et al., 2021). Di sisi lain, paru merupakan organ internal yang mengalami paparan terhadap lingkungan eksternal melalui area permukaan yang sangat luas dengan paparan polutan, bahan kimia, racun biologis, suhu yang berfluktuasi, alergen, patogen mikroba, dan paparan tekanan oksigen tertinggi jika dibandingkan semua organ internal (Hsia et al., 2017). Paru juga menampung seluruh *cardiac output* yang membawa produk sisa dari perifer. Selain itu, parenkim paru terpapar tekanan mekanis pada setiap siklus pernapasan dan distensi pembuluh darah pada setiap siklus jantung. Oleh karena itu, paru memiliki kebutuhan yang tinggi akan protein sitoprotektif dan bergantung terhadap berlimpahnya antioksidan endogen yang diperoleh dari darah (Araneda & Tuesta, 2012; Poljšak & Fink, 2014; Valavanidis et al., 2013).

Salah satu protein sitoprotektif yang esensial dalam mencegah kerusakan paru adalah α -klotho, yang bertindak sebagai faktor humoral dengan efek perlindungan terhadap berbagai penyakit sistemik. α -Klotho adalah protein pleiotropik yang terutama berasal dari ginjal yang diekspresikan di epitel tubulus ginjal serta pada tingkat yang lebih rendah di kelenjar paratiroid dan sel epitel pleksus koroid (Drüeke & Massy, 2013). α -Klotho kemudian disekresikan ke dalam cairan tubuh seperti: darah (Barker et al., 2015),

cairan serebrospinal (Imura et al., 2004) dan urin (Hu et al., 2010).

α -Klotho merupakan protein transmembran yang berperan sebagai *co-reseptor* untuk hormon *fibroblast growth factor-23* (FGF-23) (Kurosu et al., 2006; Urakawa et al., 2006). Domain ekstraseluler protein α -Klotho kemudian mengalami pemecahan dan menghasilkan *soluble* α -Klotho (s-Klotho) yang bersirkulasi ke organ distal termasuk paru (Hu et al., 2013). α -Klotho kemudian bertindak sebagai faktor hormonal parakrin dan endokrin yang memiliki efek penekanan proses penuaan pada berbagai organ pada manusia. α -Klotho membentuk kompleks dengan reseptor FGF-23 yang terlibat dalam proses penuaan; menurunkan tingkat stres oksidatif, pensinyalan faktor pertumbuhan, dan homeostasis ion, menekan kerusakan jaringan yang diperantarai oleh inflamasi (Abraham & Li, 2022; Kim et al., 2015; Kuro-o, 2019), dan menjaga fungsi endotel (Huang, 2010). Selain sifat anti-penuaan, α -klotho ekstraseluler bersirkulasi dalam bentuk larut berperan positif terhadap perkembangan peradangan saluran napas dan memiliki efek anti-fibrotik di paru (L. Li et al., 2015; Ravikumar et al., 2014) dengan mencegahnya dari cedera hiperoksia (Gazdhar et al., 2018).

Ekspresi Klotho menurun seiring bertambahnya usia, gagal ginjal, diabetes, dan penyakit neurodegeneratif. Penurunan kadar serum yang berkaitan dengan usia tampaknya serupa, baik pada pria dan wanita (Espuch-Oliver et al., 2022). Sebuah studi pada populasi dewasa Amerika menunjukkan bahwa kadar Klotho serum yang rendah berkorelasi dengan peningkatan angka kematian akibat semua penyebab (Kresovich & Bulka, 2022). Berkurangnya ekspresi α -klotho pada sel

epitel saluran napas dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif, inflamasi, dan apoptosis di paru (Gao et al., 2015). Sebaliknya, ekspresi α -klotho yang berlebih dapat mengurangi peradangan dengan mengurangi sekresi interleukin (IL)-8 dan menghambat sinyal *transforming growth factor* β (TGF- β) pada epitel bronkus (Krick et al., 2018).

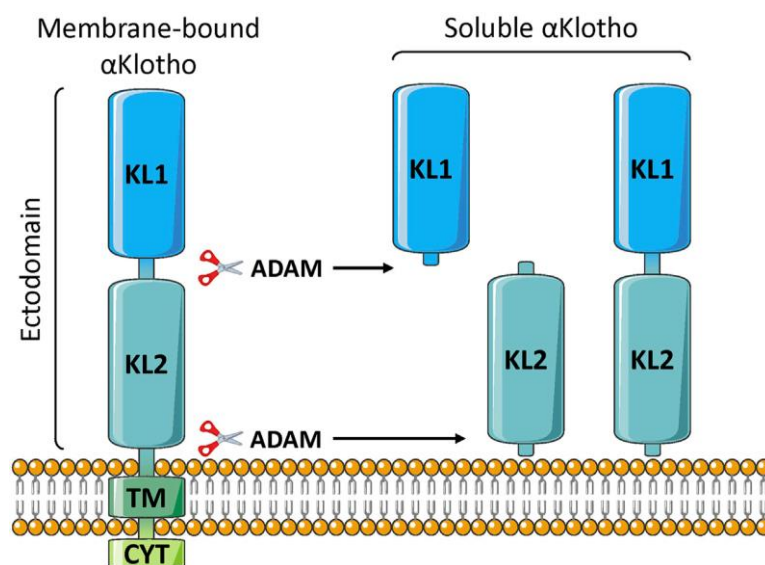
Meskipun belum ada penelitian khusus yang meneliti ekspresi α -klotho pada pneumonia geriatri, potensi protein ini sebagai biomarker cukup besar. α -Klotho telah diketahui berperan dalam mekanisme inflamasi (Wu & Chen, 2022), yang merupakan komponen penting dalam patogenesis pneumonia. Selain itu, beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa α -klotho mampu menjadi biomarker representatif pada kondisi inflamasi lainnya. Artikel ini bertujuan untuk melakukan tinjauan mendalam tentang potensi α -klotho sebagai biomarker untuk memprediksi luaran pasien pneumonia geriatri. Melalui pemahaman yang lebih baik tentang peran α -klotho dalam dinamika penyakit pernapasan pada populasi geriatri, diharapkan dapat memperbaiki pendekatan diagnosis awal serta manajemen klinis yang lebih efisien dan tepat waktu terhadap pneumonia pada pasien lanjut usia.

PATOBIOLOGI ALPHA KLOTHO

Struktur α -Klotho: *Membrane-Bound and Soluble Forms*

Klotho terbentuk dari protein *single-pass membrane* berukuran 1.012 aa (130 kDa), yang pada manusia, memiliki segmen intrasitoplasmik yang sangat pendek (10 aa) (G. Chen et al., 2018; Xu & Sun, 2015). Komponen ekstraseluler terdiri dari dua domain, yaitu KL1 dan KL2 (Gambar 1). Bagian ekstraseluler dapat dipecah oleh protease membran, yaitu ADAM10 dan ADAM17 (α -secretases), menjadi bentuk α -klotho terlarut (*soluble klotho: s-klotho*) yang kemudian dilepaskan ke dalam cairan tubuh yang akan bertindak sebagai hormon endokrin (Dalton et al., 2017; Xu & Sun, 2015).

Pada hewan pengerat, administrasi inhibitor sekretase yang memediasi pembelahan proteolitik ini secara drastis mampu mengurangi kadar s-klotho dalam sirkulasi. Tingkat ekspresi kedua enzim tersebut dapat ditingkatkan dengan berbagai cara, misalnya melalui pengaruh insulin, *growth factors* dan sitokin. Sebaliknya, *tissue inhibitor of metalloproteinases* (TIMPs) diketahui mampu menghambat kerja protein ADAM (Prud'homme et al., 2022).



Gambar 1. Struktur Klotho. Konfigurasi *membrane-bound klotho* merupakan protein *single-pass*, dan terdiri atas dua domain ekstraseluler (KL1 dan KL2),

segmen transmembran (*transmembrane segment*: TM), dan ekor sitoplasma pendek yang tidak bersinyal (*short non-signaling cytoplasmic tail*: CYT). Bentuk terlarut (*soluble*) dihasilkan melalui pembelahan proteolitik, yang diperankan oleh enzim ADAM10 atau ADAM17, untuk melepaskan *soluble* klotho (s-klotho) dalam jumlah besar yang merupakan bentuk utama yang ditemukan dalam sirkulasi. Bentuk tersebut dapat dipecah lebih lanjut untuk menghasilkan fragmen KL1 dan KL2 yang terpisah, namun fragmen tersebut merupakan bentuk yang sangat kecil sehingga seringkali tidak terdeteksi dalam plasma (Prud'homme et al., 2022).

Regulasi Ekspresi α -klotho

Terdapat beberapa hal yang mempengaruhi bagaimana α -klotho diekspresikan. Tingkat ekspresinya bisa sangat bervariasi di berbagai bagian tubuh, dan sebagian besar masih belum sepenuhnya dipahami. Di ginjal, yang merupakan tempat produksi utama, berbagai faktor dapat mengubah ekspresi klotho dalam kondisi fisiologis dan patologis, seperti stres sirkulasi, hipertensi, stres oksidatif, dan diabetes mellitus. α -Klotho umumnya mengalami penurunan pada kondisi inflamasi, dan merupakan salah satu biomarker inflamasi yang berpotensi dapat digunakan di masa depan (Wu & Chen, 2022).

Vitamin D berikatan dengan promotor α -klotho yang kemudian akan meningkatkan transkripsi α -klotho. Sebaliknya, NF- κ B berikatan dengan promotor α -klotho tetapi bersifat inhibitori (X. J. Li et al., 2021). Hal ini menjelaskan terjadinya penurunan kadar α -klotho dalam kondisi inflamasi dan juga diketahui bahwa angiotensin II merupakan penghambat utama transkripsi Klotho, hal ini dikaitkan dengan penekanan regulator positif Sp1. HMG-CoA reduktase juga bersifat inhibitori dan hal ini dapat diatasi dengan obat statin, yang merupakan penghambat enzim ini. Statin meningkatkan regulasi mRNA α -klotho, dengan cara menonaktifkan RhoA dan/atau mengurangi respon angiotensin II. Menariknya, FGF23 adalah regulator negatif yang kuat dari transkripsi α -klotho (Prud'homme et al., 2022). Akibatnya, keadaan yang dapat meningkatkan produksi FGF23 akan menurunkan α -klotho, seperti penyakit ginjal kronis (Kuro-o, 2019).

Interaksi α -Klotho Terhadap FGF23 dan FGFRS

Domain ekstraseluler α -klotho berikatan dengan FGFR1c, -3c, atau -4 (semua reseptor tirosin kinase) untuk membentuk reseptor dengan afinitas tinggi untuk FGF23 (Gambar 2) (G. Chen et al., 2018). FGF23 adalah eFGF yang diproduksi di tulang yang berfungsi untuk mengatur homeostasis fosfat ginjal, bersama dengan vitamin D dan hormon paratiroid (PTH) (Neyra et al., 2019; Rausch & Föller, 2022). Bentuk α -klotho yang terikat membran dan bentuk terlarut dapat berfungsi sebagai koreseptor untuk FGF23 (G. Chen et al., 2018). Tanpa α -klotho, afinitas FGF23 terhadap reseptor sangat rendah. Sinyal FGFR yang diaktifkan kemudian melalui PI3K/Akt, fosfolipase C γ (PLC γ) dan Ras/MAPK/ERK (Prud'homme et al., 2022).

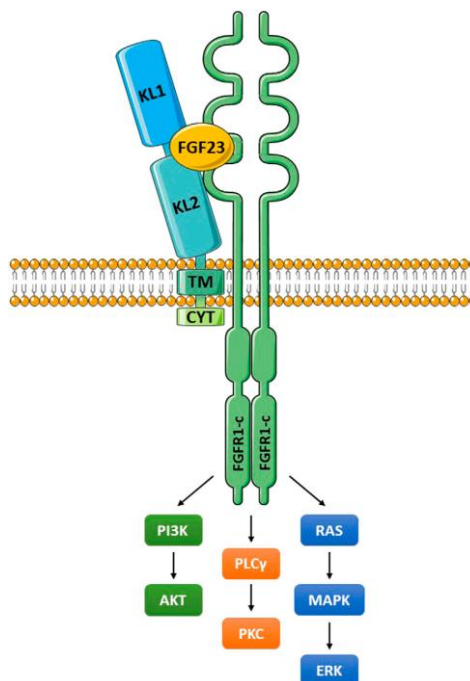
Aktivasi FGFR1c mengatur pertukaran fosfat dan kalsium di ginjal. Di tubulus proksimal, aktivasinya akan mengurangi reabsorpsi fosfat anorganik (Pi) (efek fosfaturik) (Erben, 2018). Sedangkan pada tubulus distal, terjadi peningkatan resorpsi Ca²⁺ melalui kanal TRPV5. Diketahui pula bahwa terjadi peningkatan reabsorpsi Na⁺ di tubulus distal, melalui peningkatan ekspresi Na⁺:Cl⁻ *cotransporter* (NCC). Efek fisiologis utama dari FGF23/Klotho/FGFR1c ialah dengan menekan ekspresi 1 α -hidroksilase di tubulus proksimal sehingga menghambat sintesis vitamin D aktif, (1,25(OH)₂D₃:kalsitriol) (Prud'homme et al., 2022).

Di antara berbagai efek lainnya, vitamin D meningkatkan penyerapan fosfat dan kalsium dalam usus, dan hal tersebut akan berkurang melalui aktivasi koreseptor FGF23. Lebih jauh lagi, tanpa bergantung pada α -klotho, FGF23

mampu mengurangi sekresi hormon paratiroid (PTH), yang juga memengaruhi keseimbangan kalsium fosfat (Prud'homme et al., 2022).

Diketahui bahwa, kekurangan α -klotho atau FGF23 pada tikus menyebabkan aktivitas 1α -hidroksilase yang berlebihan, produksi vitamin D aktif yang berlebih, hiperfosfatemia serta hiperkalsemia. Pada tikus yang mengalami defisiensi α -klotho, kondisi hipervitaminosis D dan hiperfosfatemia tampaknya berkontribusi terhadap fenotipe penuaan dini (Kuro-o, 2019).

Akan tetapi, diet rendah fosfat mampu memperbaiki kondisi tersebut, walaupun konsentrasi vitamin D meningkat. Hal tersebut menunjukkan bahwa hiperfosfatemia memiliki peran yang lebih besar daripada toksisitas vitamin D dalam sindrom penuaan dini (Anour et al., 2012). Diketahui pula bahwa hipersaturasi ion fosfat dan kalsium dalam darah dapat menyebabkan pembentukan partikel kalsiprotein (*calciprotein particles* : CPP). Pengendapan CPP di jaringan dianggap mempercepat perubahan patologis yang terkait dengan penuaan (Kuro, 2021).



Gambar. 2. Kompleks pensinyalan Klotho/FGFR/FGF23. Klotho berinteraksi dengan FGFR (seringkali FGFR1c) melalui ekstensi domain KL2. FGF23 masuk ke dalam alur yang dibentuk oleh komponen KL1, KL2 dan FGFR. Bentuk *membrane-bound* dan *soluble klotho* (domain KL1 / KL2) dapat mengikat FGFR1c dan berfungsi sebagai koreseptor (G. Chen et al., 2018). Interaksi molekuler ini menciptakan situs pengikatan afinitas tinggi untuk FGF23. Sinyal FGFR yang diaktifkan akan melalui berbagai jalur seperti yang diilustrasikan. Singkatan: ERK, *extracellular signal-regulated kinase*; FGF23, *fibroblast growth factor 23*; FGFR1-c, *FGF receptor 1c*; MAPK, *mitogen-activated protein kinase*; PI3K, *phosphoinositide 3-kinase*; PKC, *protein kinase C*; PLCy, *phospholipase Cy* (Prud'homme et al., 2022).

DETEKSI ALPHA KLOTHO DI PARU

Eksresi α -klotho pada mulanya tidak terdeteksi dengan metode berbasis RNA pada tikus, mencit atau paru

manusia (Olauson et al., 2017). Dalam pengujian selanjutnya, pada jaringan paru tikus dan babi ditemukan ekspresi α -klotho dalam kadar yang rendah

(Yamauchi et al., 2016). sekitar 300 kali lipat lebih rendah dibandingkan dengan ginjal (Raimann et al., 2013; Sato et al., 2015). Konsisten dengan temuan ini, protein α -klotho juga tidak terdeteksi dalam lisat jaringan paru menggunakan antibodi monoklonal KM2076 (Ravikumar et al., 2014). Sebaliknya, satu studi mengidentifikasi makrofag alveolar sebagai jenis sel yang mengekspresikan protein α -klotho pada tingkat yang dapat dideteksi (L. Li et al., 2015). Kelompok peneliti yang sama juga menjelaskan bahwa epitel saluran napas menghasilkan α -klotho (Gao et al., 2015), yang dilaporkan dengan menggunakan metode imunohistokimia dan *western blotting* (Shin et al., 2015). Analisis selanjutnya terhadap sel paru dan sel kulturenya menunjukkan bahwa α -klotho kemungkinan diekspresikan pada tingkat yang rendah (Blake et al., 2015), dan analisis imunohistokimia terhadap sampel tumor paru (kanker paru sel kecil dan karsinoma neuroendokrin besar) telah memberikan bukti bahwa hilangnya ekspresi α -klotho berhubungan dengan tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah (Usuda, Ichinose, Ishizumi, Ohtani, Inoue, Saji, Kakihana, Kajiwaru, Uchida, Nomura, Ohira, et al., 2011; Usuda, Ichinose, Ishizumi, Ohtani, Inoue, Saji, Kakihana, Kajiwaru, Uchida, Nomura, Tsutsui, et al., 2011).

Beberapa antibodi anti- α -klotho sintesis, misalnya, sb106 (sekarang disebut sb48) telah dikembangkan untuk digunakan dalam proses imunopresipitasi dan pada sel yang tidak terfiksasi (Barker et al., 2015). Namun, antibodi sintesis hanya mampu mendeteksi α -klotho asli yang tidak terdenaturasi dan tidak dapat mendeteksi protein yang terdenaturasi oleh imunohistokimia dan immunoblot bahkan pada ginjal dengan ekspresi α -klotho yang melimpah. Kemampuan sb48 (sb106) untuk melabeli sel transfeksi yang tidak terfiksasi mungkin disebabkan oleh overekspresi α -klotho. Namun, belakangan diketahui bahwa penyebab utamanya disebabkan oleh kurangnya fiksasi (Barker et al., 2015). Sebaliknya, KM2076 dan KM2019

terbukti dengan baik mampu melabeli α -klotho yang terdenaturasi. *Enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA) diketahui menunjukkan spesifisitas dan sensitivitas yang kurang optimal dalam mendeteksi α -klotho dalam serum (Barker et al., 2015; Neyra et al., 2019), dan tidak dapat mendeteksi α -klotho dalam lisat jaringan (J. Zhang et al., 2019).

MEKANISME KERJA ALPHA KLOTHO Klotho Menginhibisi TGF- β

TGF- β merupakan sitokin pleiotropik yang terkait dengan penuaan melalui aktivitasnya dalam memicu penuaan sel, penurunan sel punca, gangguan imunologi, fibrosis, dan beberapa patologi lain yang terkait dengan usia (Mikula-Pietrasik et al., 2022; Pratsinis et al., 2017; Tominaga & Suzuki, 2019). TGF- β merupakan salah satu sitokin pengatur utama sistem kekebalan tubuh. TGF- β diproduksi oleh sel T regulator (Treg), dan jenis sel lainnya. Kemudian bekerja dengan menekan atau mengatur respons imun yang melibatkan makrofag, sel dendritik, sel B, sel T efektor, sel NK, dan neutrofil (de Streel & Lucas, 2021; Maizels, 2021). Hal menarik ditemukan dengan interaksinya terhadap protein α -klotho. α -klotho diketahui berikatan dengan reseptor TGF- β tipe II (T β RII), yang dapat menginhibisi aktivasi TGF- β dan pensinyalan reseptornya. Sehingga efek buruk yang dihasilkan oleh TGF- β dapat diminimalisir (Doi et al., 2011).

Klotho Menghambat NF- κ B

Klotho mampu menekan aktivasi jalur inflamasi NF- κ B yang berkontribusi terhadap penuaan dini, kondisi inflamasi kronis, dan penyakit autoimun (Buendía et al., 2014). Jalur NF- κ B memainkan peran kunci dalam memulai respons imun dan/atau inflamasi yang dimediasi oleh sel B, sel T, makrofag, dan leukosit polimorfonuklear (PML) (Haga & Okada, 2022; Roberti et al., 2022). α -Klotho diketahui mampu menghambat apoptosis sel imun dan jenis sel lainnya, sekaligus mendorong proliferasi. Efek tersebut dihasilkan melalui reseptor kostimulator sel T dan sel B, beberapa

sitokin inflamasi, kemokin, *toll-like receptors* (TLR), *NOD-like receptors* (NLR), *stimulator of interferon genes* (STING), dan faktor lain yang meningkatkan kekebalan terhadap agen penyebab infeksi (Haga & Okada, 2022; Roberti et al., 2022; T. Zhang et al., 2021).

Fungsi penghambatan utama α -klotho berasal dari kemampuannya untuk memblokir pensinyalan NF- κ B. α -Klotho dapat mencegah translokasi nukleus NF- κ B (Maekawa et al., 2009). Akan tetapi di bawah kondisi inflamasi akut atau kronis yang kuat, aktivasi NF- κ B dapat lebih dominan sehingga ekspresi α -klotho cenderung tertekan. Pada kondisi ini, setelah NF- κ B diaktifkan dan telah ditranslokasi ke dalam nukleus, ia dapat mengikat promotor α -klotho sehingga menghambat ekspresinya (Lin et al., 2021; Moreno et al., 2011).

Klotho Mengaktifkan Jalur Antioksidan Nrf2

α -Klotho diketahui mampu mengaktifkan Jalur Antioksidan Nrf2. Nrf2 merupakan faktor transkripsi yang mengontrol respons terhadap stres oksidatif dan toksin (Dinkova-Kostova et al., 2018). Nrf2 bertranslokasi ke dalam nukleus dan membentuk heterodimer dengan protein lain, dan berikatan dengan sekuens tambahan yang disebut *antioxidant response element* (ARE). ARE terlibat dalam pengkodean ekspresi gen pertahanan seluler, misalnya, beberapa protein antioksidan dan koenzim glutathione terkonjugasi. Nrf2 memproteksi sel dari cedera oksidatif dan, yang terpenting, menghambat jalur inflamasi NF- κ B (Gao et al., 2022). Aktivasi Nrf2 oleh α -klotho tampaknya menjadi faktor penting dalam perlindungan terhadap penyakit ginjal, pembuluh darah, dan penyakit lainnya (Prud'homme et al., 2022).

Penghambatan Jalur IGF-1

Jalur pensinyalan reseptor *insulin growth factor-1* (IGF-1) telah lama dikaitkan dengan proses penuaan, dan jalur ini bersifat sensitif terhadap nutrisi individunya (Johnson, 2018; Mathew et al., 2017). Ketika nutrisi berlebih,

mediator hilir yaitu *mechanistic target of rapamycin* (mTOR; *protein kinase*) akan teraktivasi, yang kemudian akan terlibat dalam beberapa kondisi patologis terkait usia. Pembatasan kalori dapat mengurangi efek tersebut dan memperpanjang harapan usia pada beberapa spesies (von Frieling & Roeder, 2020).

Oleh karena itu, penting untuk memahami bagaimana α -klotho berperan dalam menghambat jalur IGF-1 / PI3K/Akt/mTOR (B. Xie et al., 2013). Mekanisme tersebut merupakan salah satu mekanisme yang mungkin digunakan α -klotho dalam memberikan efek anti-penuaan, dan perlindungan terhadap penyakit degeneratif (Fung et al., 2022). Dalam hal ini, α -klotho memblokir aktivasi reseptor IGF-1, mencegah kaskade pensinyalan hilir termasuk *insulin receptor substrates* (IRS) dan pensinyalan PI3K/Akt /mTOR (Zhao et al., 2015).

Jalur insulin/IGF-1 juga terhubung dengan mekanisme antioksidan melalui faktor transkripsi *forkhead FoxO* (FOXO). Blokade jalur insulin/IGF-1 akan melepaskan penghambatan FOXOs, yang mengkode enzim antioksidan, seperti mangan superoksida dismutase (Yamamoto et al., 2005).

Penghambatan Jalur Wnt

Wnt (*Wingless-Related Integration site*) adalah jalur utama lain yang diblokir oleh α -klotho. Wnt merupakan kaskade pensinyalan yang terlibat dalam embriogenesis, biologi sel punca, spesifikasi sifat sel, polaritas, mitosis dan migrasi. Disregulasi Wnt menghasilkan anomali perkembangan, berbagai kondisi degeneratif dan kanker (Hayat et al., 2022; Prud'homme et al., 2022; Rim et al., 2022).

α -klotho memblokir aktivasi Wnt dengan mengikat beberapa ligan Wnt, termasuk Wnt1, Wnt3, Wnt4, dan Wnt5a (Wang & Sun, 2009). Pada tikus yang kekurangan Klotho, aktivasi Wnt yang berlebihan mendorong penuaan sel, dan memiliki dampak negatif pada kelangsungan hidup sel punca (Bian et al., 2015). Di ginjal, ekspresi berlebih Wnt dikaitkan dengan fibrosis (X. J. Li et al., 2021), dan berkolaborasi dengan

TGF- β dalam proses tersebut. Dalam hal ini, Wnt juga dapat bekerja sama dengan TGF- β untuk menginduksi transisi epitel mesenkim (*pithelialmesenchymal transition* EMT), yang merupakan prekursor fibrosis (X. J. Li et al., 2021).

POTENSI ALPHA KLOTHO SEBAGAI BIOMARKER PNEUMONIA GERIATRI

Pada populasi geriatri, pneumonia menjadi lebih berisiko karena penurunan sistem imun dan kemungkinan komorbid yang mempersulit pemulihan (B. Chen et al., 2021). Seperti yang telah disebutkan dalam pembahasan di atas, α -klotho diidentifikasi sebagai protein yang berperan dalam mengatur penuaan dan memiliki efek protektif terhadap beberapa penyakit terkait usia, seperti osteoporosis, penyakit kardiovaskular, dan kerusakan ginjal. α -Klotho berfungsi sebagai hormon yang memengaruhi metabolisme fosfat dan vitamin D, serta memiliki peran dalam modulasi respons inflamasi (X. J. Li et al., 2021).

Studi terkini menunjukkan bahwa level α -klotho dapat berubah pada kondisi inflamasi akut dan kronis. Penurunan ekspresi α -klotho terlihat pada beberapa penyakit inflamasi (Wu & Chen, 2022), yang menunjukkan bahwa α -klotho dapat berperan dalam patogenesis dan progresivitas pneumonia geriatri. Dalam konteks pneumonia, peran α -klotho sebagai modulator respons inflamasi menawarkan potensi sebagai biomarker inflamasi.

Studi terhadap populasi umum di Amerika Serikat dengan usia rerata 57.62 ± 10.89 tahun menemukan bahwa kadar s-klotho memiliki hubungan negatif yang signifikan terhadap berbagai biomarker inflamasi akut yang meliputi kadar *C-reactive protein* (CRP), asam urat, jumlah leukosit dan *mean platelet volume* (MPV). Diantara biomarker inflamasi tersebut, s-klotho memiliki hubungan negatif paling kuat dengan kadar asam urat (Wu & Chen, 2022). Studi lain menemukan bahwa s-Klotho berkorelasi terbalik dengan kadar CRP pada populasi yang lebih tua (65 tahun), tetapi hubungannya lemah ($R: -0,245$; $p:022$) (Polat et al., 2020). Kuatnya

hubungan antara kadar s-klotho dengan kadar asam urat diduga akibat asam urat yang menginduksi ekspresi TNF- α melalui jalur pensinyalan ROS-MAPK-NF- κ B pada sel otot polos pembuluh darah (Tang et al., 2017). Sedangkan, s-klotho berperan dalam menghambat aktivasi TNF- α dan NF- κ B pada sel endotel (Maekawa et al., 2009).

Keterlibatan s-klotho dalam menurunkan tingkat proses imun dan inflamasi juga didapatkan dalam penelitian yang dilakukan oleh Chen et al (2023) yang menemukan korelasi negatif yang signifikan antara kadar s-klotho terhadap *systemic immune inflammation index* (SII). Peneliti menemukan bahwa penurunan kadar S-klotho secara signifikan berkorelasi dengan keadaan pro-inflamasi yang ditandai dengan penurunan kadar IL-10, peningkatan rasio TNF α / IL-10, dan peningkatan kadar CRP (P. Chen et al., 2023).

Di sisi lain berbagai studi juga mengidentifikasi fungsi unik α -klotho dalam menjaga homeostasis vaskular. Pada penyakit kardiovaskular, α -klotho menekan produksi IL-6 dalam sel endotel (Xia et al., 2016), memblokir saluran TRPC6 di kardiomyosit (J. Xie et al., 2012), dan menonaktifkan ROS dan peradangan yang dimediasi oleh NF- κ B (Guo et al., 2018). Di ginjal, α -klotho mengurangi cedera podosit melalui penghambatan IGF-1, protein kinase-1/2, dan p38 *mitogen-activated protein kinase* (Jung Oh et al., 2018). α -Klotho juga meningkatkan ekspresi reseptor *fibroblast growth factor* dan kapasitas glikolitik dan menurunkan permeabilitas albumin glomerulus pada kondisi hiperglikemia (Typiak & Piwkowska, 2021). Oleh karena itu, kemampuan s-klotho untuk bertindak sebagai penanda negatif untuk inflamasi tampaknya sangat signifikan dalam penyakit yang terkait dengan sistem kardiovaskular dan renal. Penelitian lebih lanjut sangat diperlukan untuk lebih memahami peran s-klotho dalam beragam kondisi penyakit termasuk pneumonia geriatri.

Fungsi α -klotho dalam penyakit pneumonia geriatri dapat dievaluasi melalui kontribusinya yang memberikan dampak positif pada kesehatan sistem

pernapasan secara keseluruhan. α -Klotho diketahui terlibat dalam fungsi pembersihan mukosiliar dan perubahan volume *Airway surface liquid* (ASL) saluran napas. Adanya defisiensi α -klotho menyebabkan gangguan pembersihan mukosiliar dengan penurunan volume ASL. Sedangkan setelah administrasi α -klotho eksogen yang menyebabkan kadarnya berlebih, terjadi peningkatan volume ASL yang sejalan dengan peningkatan konduktansi, aktivasi Ca^{2+} , aktivasi *voltage-dependent potassium channel* (BK) tanpa berefek terhadap *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). Selain itu, overekspresi α -klotho dapat menurunkan kadar IL-8 dan melemahkan regulasi yang dimediasi TGF- β (Garth et al., 2020).

Dalam model hewan coba, cedera paru hiperoksik akut menggunakan kombinasi induksi hiperoksia dan pembebanan fosfat dalam memicu efek sitotoksik, ditemukan bahwa peningkatan sistemik α -klotho mampu mengurangi kerusakan oksidatif, kerusakan fosfotoksik dan edema interstitial dengan merangsang peningkatan kapasitas antioksidan total di paru yang kemungkinan besar melalui jalur Nrf (Ravikumar et al., 2014).

Dalam penelitian yang serupa, tikus yang mengalami penuaan dini karena kekurangan α -klotho menunjukkan peningkatan laju pelebaran ruang udara yang seiring dengan bertambahnya usia (Ishii et al., 2008), yang mirip dengan gejala yang diamati pada paru manusia yang mengalami proses penuaan (Fukuchi, 2009). Proses apoptosis pada sel saluran napas dan tingkat stres oksidatif yang tinggi menjadi perhatian pada hewan tersebut (Ishii et al., 2008; Kuro-o, 2008), menunjukkan bahwa kerusakan jaringan yang disebabkan oleh stres oksidatif berperan dalam pengembangan degenerasi alveolar yang prematur. Di sisi lain, peningkatan total kapasitas antioksidan kemungkinan merupakan respons adaptif melalui jalur independen α -klotho (Kuro-o, 2008).

Dalam kasus cedera paru akut (*acute lung injury*/ALI), α -klotho

memegang peran krusial dalam mengurangi keparahan ALI dengan cara menghambat produksi ROS pada sel epitel paru. IL-1 β , TNF- α , dan IL-6 dianggap sebagai mediator inflamasi progresif yang penting pada tahap awal ALI. Pemberian α -klotho menghasilkan penurunan yang signifikan dalam tingkat ekspresi IL-1 β dan IL-6, yang pada gilirannya menghambat respon inflamasi yang dipicu oleh stres oksidatif dan mengurangi apoptosis sel epitel paru (Z. Zhang et al., 2020).

Penilaian kadar s-klotho yang memiliki komorbid perlu dipertimbangkan. Meskipun secara umum terdapat hubungan negatif antara kadar s-klotho dan biomarker inflamasi, dalam keadaan tertentu, hubungan tersebut dapat berubah menjadi hubungan positif. Sebuah studi baru-baru ini yang mengukur kadar s-klotho serum dan urin pada tikus menemukan kadar s-klotho serum yang secara signifikan lebih tinggi pada subjek diabetes mellitus. Penilaian lebih mendalam pada model hewan diabetes mengungkapkan mekanisme yang mungkin dijelaskan oleh peningkatan jumlah dan aktivitas enzim peluruh α -klotho yaitu ADAM-10 dan ADAM-17. Typiak M et al. melaporkan bahwa dalam kondisi hiperglikemik, pelepasan s-klotho dipercepat, menyebabkan penurunan Klotho yang terikat membran dan peningkatan s-klotho (Typiak & Piwkowska, 2021).

Dalam konteks pneumonia pada populasi geriatri, penurunan fungsi imun dan keberadaan kondisi komorbid membuat manajemen penyakit menjadi lebih kompleks. Penurunan level α -klotho yang terkait dengan usia dan proses inflamasi menambah tantangan tersebut. Oleh karena itu, pemantauan level α -klotho dapat memberikan nilai prognostik dan membantu dalam stratifikasi risiko pada pasien geriatri dengan pneumonia.

Pengukuran level serum α -klotho bisa menjadi bagian dari panel biomarker yang lebih luas untuk pneumonia geriatri, memungkinkan identifikasi dini pasien dengan risiko tinggi untuk komplikasi atau mortalitas. Ini juga

dapat membuka jalan untuk intervensi terapeutik yang ditargetkan, seperti terapi penggantian atau modulasi ekspresi α -klotho, yang bertujuan untuk memodulasi respons inflamasi dan meningkatkan hasil klinis pada pasien geriatri.

KESIMPULAN

Walaupun hubungan antara α -klotho dan inflamasi pada pneumonia geriatri menawarkan prospek yang menjanjikan, masih banyak yang perlu dipelajari tentang mekanisme spesifik dan aplikasi klinis dari penemuan ini. Studi mendatang harus mengeksplorasi hubungan kausal antara perubahan kadar α -klotho dan progresivitas pneumonia, serta potensi terapi yang ditujukan untuk meningkatkan ekspresi atau aktivitas α -klotho sebagai pendekatan baru dalam pengelolaan pneumonia geriatri.

Selain itu, penelitian lebih lanjut yang mengintegrasikan analisis multi-omics, seperti genomics, proteomics, dan metabolomics, dapat memberikan wawasan yang lebih mendalam tentang peran α -klotho dalam konteks inflamasi dan penuaan, memperkuat basis bukti untuk penggunaan α -klotho sebagai biomarker inflamasi yang bermanfaat dalam praktik klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, C. R., & Li, A. (2022). Aging-suppressor Klotho: Prospects in diagnostics and therapeutics. *Ageing Research Reviews*, 82, 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101766>
- Anour, R., Andrukhova, O., Ritter, E., Zeitz, U., & Erben, R. G. (2012). Klotho lacks a vitamin D independent physiological role in glucose homeostasis, bone turnover, and steady-state PTH secretion in vivo. *PLoS ONE*, 7(2), e31376. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031376>
- Araneda, O. F., & Tuesta, M. (2012). Lung oxidative damage by hypoxia. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1(1), 1–18. <https://doi.org/10.1155/2012/856918>
- Barker, S. L., Pastor, J., Carranza, D., Quiones, H., Griffith, C., Goetz, R., Mohammadi, M., Ye, J., Zhang, J., Hu, M. C., Kuro-o, M., Moe, O. W., & Sidhu, S. S. (2015). The demonstration of α Klotho deficiency in human chronic kidney disease with a novel synthetic antibody. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(2), 223–233. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu291>
- Bian, A., Neyra, J. A., Zhan, M., & Hu, M. C. (2015). Klotho, stem cells, and aging. *Clinical Interventions in Aging*, 10, 1233–1243. <https://doi.org/10.2147/CIA.S84978>
- Blake, D. J., Reese, C. M., Garcia, M., Dahlmann, E. A., & Dean, A. (2015). Soluble extracellular Klotho decreases sensitivity to cigarette smoke induced cell death in human lung epithelial cells. *Toxicology in Vitro*, 29(7), 1647–1652. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.06.019>
- Bowdish, D. M. E. (2019). The Aging Lung: Is Lung Health Good Health for Older Adults? *Chest*, 155(2), 391–400. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.003>
- Buendía, P., Carracedo, J., Soriano, S., Madueño, J. A., Ortiz, A., Martín-Malo, A., Aljama, P., & Ramírez, R. (2014). Klotho Prevents NF κ B Translocation and Protects Endothelial Cell from Senescence Induced by Uremia. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 70(10), 1198–1209. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu170>
- Chen, B., Liu, W., Chen, Y., She, Q., Li, M., Zhao, H. Y., Zhao, W., Peng, Z., & Wu, J. (2021). Effect of Poor Nutritional Status and Comorbidities on the Occurrence and Outcome of Pneumonia in Elderly Adults. *Frontiers in Medicine*, 8, 719530. <https://doi.org/10.1155/2012/856918>

- <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.719530>
- Chen, G., Liu, Y., Goetz, R., Fu, L., Jayaraman, S., Hu, M. C., Moe, O. W., Liang, G., Li, X., & Mohammadi, M. (2018). α -Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling. *Nature*, 553(7689), 461–466. <https://doi.org/10.1038/nature25451>
- Chen, P., Tang, Y., Luo, L., Chen, H., & He, X. (2023). Lower serum Klotho level and higher systemic immune-inflammation index: an inverse correlation. *BMC Geriatrics*, 23(1), 650. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04349-4>
- Cho, S. J., & Stout-Delgado, H. W. (2020). Aging and Lung Disease. *Annual Review of Physiology*, 82, 433–459. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034610>
- Dalton, G. D., Xie, J., An, S. W., & Huang, C. L. (2017). New insights into the mechanism of action of soluble klotho. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 300038. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00323>
- de Streel, G., & Lucas, S. (2021). Targeting immunosuppression by TGF- β 1 for cancer immunotherapy. *Biochemical Pharmacology*, 192, 114697. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114697>
- Dinkova-Kostova, A. T., Kostov, R. V., & Kazantsev, A. G. (2018). The role of Nrf2 signaling in counteracting neurodegenerative diseases. *FEBS Journal*, 285(19), 3576–3590. <https://doi.org/10.1111/febs.14379>
- Doi, S., Zou, Y., Togao, O., Pastor, J. V., John, G. B., Wang, L., Shiizaki, K., Gotschall, R., Schiavi, S., Yorioka, N., Takahashi, M., Boothman, D. A., & Kuro-o, M. (2011). Klotho inhibits transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. *Journal of Biological Chemistry*, 286(10), 8655–8665. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.174037>
- Drüeke, T. B., & Massy, Z. A. (2013). Circulating Klotho levels: Clinical relevance and relationship with tissue Klotho expression. *Kidney International*, 83(1), 13–15. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.370>
- Erben, R. G. (2018). Physiological actions of fibroblast growth factor-23. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 372269. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00267>
- Espuch-Oliver, A., Vázquez-Lorente, H., Jurado-Fasoli, L., de Haro-Muñoz, T., Díaz-Alberola, I., López-Velez, M. D. S., de Haro-Romero, T., Castillo, M. J., & Amaro-Gahete, F. J. (2022). References Values of Soluble α -Klotho Serum Levels Using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in Healthy Adults Aged 18–85 Years. *Journal of Clinical Medicine*, 11(9), 2415. <https://doi.org/10.3390/jcm11092415>
- Fukuchi, Y. (2009). The aging lung and chronic obstructive pulmonary disease: Similarity and difference. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 6(7), 570–572. <https://doi.org/10.1513/pats.200909-099RM>
- Fung, T. Y., Iyaswamy, A., Sreenivasmurthy, S. G., Krishnamoorthi, S., Guan, X. J., Zhu, Z., Su, C. F., Liu, J., Kan, Y., Zhang, Y., Wong, H. L. X., & Li, M. (2022). Klotho an Autophagy Stimulator as a Potential Therapeutic Target for Alzheimer's Disease: A Review. In *Biomedicines* (Vol. 10, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030705>
- Gao, W., Guo, L., Yang, Y., Wang, Y., Xia, S., Gong, H., Zhang, B. K., & Yan, M. (2022). Dissecting the Crosstalk Between Nrf2 and NF- κ B Response Pathways in Drug-Induced Toxicity. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9.

- <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.809952>
- Gao, W., Yuan, C., Zhang, J., Li, L., Yu, L., Wiegman, C. H., Barnes, P. J., Adcock, I. M., Huang, M., & Yao, X. (2015). Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: Effects on inflammation and oxidant injury. *Clinical Science*, 129(12), 1011–1023. <https://doi.org/10.1042/CS20150273>
- Garth, J., Easter, M., Skylar Harris, E., Sailland, J., Kuenzi, L., Chung, S., Dennis, J. S., Baumlín, N., Adewale, A. T., Rowe, S. M., King, G., Faul, C., Barnes, J. W., Salathe, M., & Krick, S. (2020). The Effects of the Anti-aging Protein Klotho on Mucociliary Clearance. *Frontiers in Medicine*, 6, 339. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00339>
- Gazdhar, A., Ravikumar, P., Pastor, J., Heller, M., Ye, J., Zhang, J., Moe, O. W., Geiser, T., & Hsia, C. C. W. (2018). Alpha-Klotho Enrichment in Induced Pluripotent Stem Cell Secretome Contributes to Antioxidative Protection in Acute Lung Injury. *Stem Cells*, 36(4), 616–625. <https://doi.org/10.1002/stem.2752>
- Guo, Y., Zhuang, X., Huang, Z., Zou, J., Yang, D., Hu, X., Du, Z., Wang, L., & Liao, X. (2018). Klotho protects the heart from hyperglycemia-induced injury by inactivating ROS and NF- κ B-mediated inflammation both in vitro and in vivo. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1864(1), 238–251. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.09.029>
- Haga, M., & Okada, M. (2022). Systems approaches to investigate the role of NF- κ B signaling in aging. *Biochemical Journal*, 479(2), 161–183. <https://doi.org/10.1042/BCJ20210547>
- Hayat, R., Manzoor, M., & Hussain, A. (2022). Wnt signaling pathway: A comprehensive review. *Cell Biology International*, 46(6), 863–877.
- Hsia, C. C. W., Ravikumar, P., & Ye, J. (2017). Acute lung injury complicating acute kidney injury: A model of endogenous α Klotho deficiency and distant organ dysfunction. *Bone*, 100, 100–109. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.03.047>
- Hu, M. C., Shi, M., Zhang, J., Quiones, H., Kuro-O, M., & Moe, O. W. (2010). Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective. *Kidney International*, 78(12), 1240–1251. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.328>
- Hu, M. C., Shiizaki, K., Kuro-O, M., & Moe, O. W. (2013). Fibroblast growth factor 23 and klotho: Physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annual Review of Physiology*, 75, 503–533. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183727>
- Huang, C. L. (2010). Regulation of ion channels by secreted Klotho: Mechanisms and implications. *Kidney International*, 77(10), 855–860. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.73>
- Imura, A., Iwano, A., Tohyama, O., Tsuji, Y., Nozaki, K., Hashimoto, N., Fujimori, T., & Nabeshima, Y. I. (2004). Secreted Klotho protein in sera and CSF: Implication for post-translational cleavage in release of Klotho protein from cell membrane. *FEBS Letters*, 565(1–3), 143–147. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.03.090>
- Ishii, M., Yamaguchi, Y., Yamamoto, H., Hanaoka, Y., & Ouchi, Y. (2008). Airspace Enlargement With Airway Cell Apoptosis in Klotho Mice: A Model of Aging Lung. *Journal of Gerontology: BIOLOGICAL SCIENCES*, 63A(12), 1289–1298. <http://biomedgerontology.oxfordjournals.org/>
- Johnson, S. C. (2018). Nutrient sensing, signaling and ageing: The role of IGF-1 and mTOR in ageing and age-related disease. In *Subcellular*

- Biochemistry* (Vol. 90, pp. 49–97). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2835-0_3
- Jung Oh, H., Young Nam, B., Wu, M., Kim, S., Park, J., Tak Park, J., Yoo, T.-H., Kang, S.-W., & Hyeok Han, S. (2018). Klotho plays a protective role against glomerular hypertrophy in a cell cycle-dependent manner in diabetic nephropathy. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 315(4), 791–805. www.physiology.org/journal/ajprenal
- Kim, J.-H., Hwang, K.-H., Park, K.-S., Kong, I. D., & Cha, S.-K. (2015). Biological Role of Anti-aging Protein Klotho. *Journal of Lifestyle Medicine*, 5(1), 1–6. <https://doi.org/10.15280/jlm.2015.5.1.1>
- Kresovich, J. K., & Bulka, C. M. (2022). Low Serum Klotho Associated with All-cause Mortality among a Nationally Representative Sample of American Adults. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 77(3), 452–456. <https://doi.org/10.1093/gerona/glab308>
- Krick, S., Grabner, A., Baumlin, N., Yanucil, C., Helton, S., Grosche, A., Sailland, J., Geraghty, P., Viera, L., Russell, D. W., Wells, J. M., Xu, X., Gaggari, A., Barnes, J., King, G. D., Campos, M., Faul, C., & Salathe, M. (2018). Fibroblast growth factor 23 and Klotho contribute to airway inflammation. *European Respiratory Journal*, 52(1), 1–23. <https://doi.org/10.1183/13993003.00236-2018>
- Kuro, M. (2021). Klotho and calciprotein particles as therapeutic targets against accelerated ageing. *Clinical Science*, 135(15), 1915–1927. <https://doi.org/10.1042/CS20201453>
- Kuro-o, M. (2008). Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biological Chemistry*, 389(3), 233–241. <https://doi.org/10.1515/BC.2008.028>
- Kuro-o, M. (2019). The Klotho proteins in health and disease. *Nature Reviews Nephrology*, 15(1), 27–44. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0078-3>
- Kurosu, H., Ogawa, Y., Miyoshi, M., Yamamoto, M., Nandi, A., Rosenblatt, K. P., Baum, M. G., Schiavi, S., Hu, M. C., Moe, O. W., & Kuro-o, M. (2006). Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by Klotho. *Journal of Biological Chemistry*, 281(10), 6120–6123. <https://doi.org/10.1074/jbc.C500457200>
- Li, L., Wang, Y., Gao, W., Yuan, C., Zhang, S., Zhou, H., Huang, M., & Yao, X. (2015). Klotho reduction in alveolar macrophages contributes to cigarette smoke extract-induced inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Biological Chemistry*, 290(46), 27890–27900. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.655431>
- Li, X. J., Lu, P., Shao, X. F., Jiang, T., Liu, F., & Li, G. (2021). Klotho regulates epithelial-to-Mesenchymal transition in vitro via WNT/ β -catenin pathway and attenuates chronic allograft dysfunction in a rat renal transplant model. *Annals of Transplantation*, 26, e930066-1. <https://doi.org/10.12659/AOT.930066>
- Lin, W., Wu, X., Wen, J., Fei, Y., Wu, J., Li, X., Zhang, Q., Dong, Y., Xu, T., Fan, Y., & Wang, N. (2021). Nicotinamide retains Klotho expression and ameliorates rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Nutrition*, 91–92, 111376. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111376>
- Maekawa, Y., Ishikawa, K., Yasuda, O., Oguro, R., Hanasaki, H., Kida, I., Takemura, Y., Ohishi, M., Katsuya, T., & Rakugi, H. (2009). Klotho suppresses TNF- α -induced expression of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF- κ B activation. *Endocrine*, 35(3),

- 341–346.
<https://doi.org/10.1007/s12020-009-9181-3>
- Maizels, R. M. (2021). The multi-faceted roles of TGF- β in regulation of immunity to infection. In *Advances in Immunology* (Vol. 150, pp. 1–42). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2021.05.001>
- Mathew, R., Pal Bhadra, M., & Bhadra, U. (2017). Insulin/insulin-like growth factor-1 signalling (IIS) based regulation of lifespan across species. *Biogerontology*, 18(1), 35–53.
<https://doi.org/10.1007/s10522-016-9670-8>
- Mikuła-Pietrasik, J., Rutecki, S., & Książek, K. (2022). The functional multipotency of transforming growth factor β signaling at the intersection of senescence and cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(4), 196.
- Moreno, J. A., Izquierdo, M. C., Sanchez-Niño, M. D., Suárez-Alvarez, B., Lopez-Larrea, C., Jakubowski, A., Blanco, J., Ramirez, R., Selgas, R., Ruiz-Ortega, M., Egido, J., Ortiz, A., & Sanz, A. B. (2011). The inflammatory cytokines TWEAK and TNF α reduce renal klotho expression through NF κ B. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(7), 1315–1325.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2010.101073>
- Neyra, J. A., Moe, O. W., Pastor, J., Gianella, F., Sidhu, S. S., Sarnak, M. J., Ix, J. H., & Drew, D. A. (2019). Performance of soluble Klotho assays in clinical samples of kidney disease. *Clinical Kidney Journal*, 13(2), 235–244.
<https://doi.org/10.1093/ckj/sfz085>
- Olauson, H., Mencke, R., Hillebrands, J. L., & Larsson, T. E. (2017). Tissue expression and source of circulating α Klotho. *Bone*, 100, 19–35.
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.03.043>
- Polat, Y., Yalcin, A., Yazihan, N., Bahsi, R., Mut Surmeli, D., Akdas, S., Aras, S., & Varli, M. (2020). The relationship between frailty and serum alpha klotho levels in geriatric patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 91, 104225.
<https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104225>
- Poljšak, B., & Fink, R. (2014). The protective role of antioxidants in the defence against ROS/RNS-mediated environmental pollution. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1–22.
<https://doi.org/10.1155/2014/671539>
- Pratsinis, H., Mavrogonatou, E., & Kletsas, D. (2017). TGF- β in Development and Ageing. In Rattan (Ed.), *Hormones in Ageing and Longevity* (11th ed., pp. 127–148). Springer International Publishing AG. https://doi.org/10.1007/978-3-319-63001-4_7
- Prud'homme, G. J., Kurt, M., & Wang, Q. (2022). Pathobiology of the Klotho Antiaging Protein and Therapeutic Considerations. *Frontiers in Aging*, 3(931331), 1–24.
<https://doi.org/10.3389/fragi.2022.931331>
- Raimann, A., Ertl, D. A., Helmreich, M., Sagmeister, S., Egerbacher, M., & Haeusler, G. (2013). Fibroblast growth factor 23 and Klotho are present in the growth plate. *Connective Tissue Research*, 54(2), 108–117.
<https://doi.org/10.3109/03008207.2012.753879>
- Rausch, S., & Föller, M. (2022). The regulation of FGF23 under physiological and pathophysiological conditions. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 474(3), 281–292.
<https://doi.org/10.1007/s00424-022-02668-w>
- Ravikumar, P., Ye, J., Zhang, J., Pinch, S. N., Hu, M. C., Kuro-o, M., Hsia, C. C. W., & Moe, O. W. (2014). α -klotho protects against oxidative damage in pulmonary epithelia. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 307(7), L566–L575.

- <https://doi.org/10.1152/ajplung.00306.2013>
- Rim, E. Y., Clevers, H., & Nusse, R. (2022). The Wnt Pathway: From Signaling Mechanisms to Synthetic Modulators. *Annual Review of Biochemistry*, 91(1), 571–598. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-040320>
- Roberti, A., Chaffey, L. E., & Greaves, D. R. (2022). NF- κ B Signaling and Inflammation—Drug Repurposing to Treat Inflammatory Disorders? In *Biology* (Vol. 11, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biology11030372>
- Sato, S., Kawamata, Y., Takahashi, A., Imai, Y., Hanyu, A., Okuma, A., Takasugi, M., Yamakoshi, K., Sorimachi, H., Kanda, H., Ishikawa, Y., Sone, S., Nishioka, Y., Ohtani, N., & Hara, E. (2015). Ablation of the p16 INK4a tumour suppressor reverses ageing phenotypes of klotho mice. *Nature Communications*, 6(1), 7035. <https://doi.org/10.1038/ncomms8035>
- Schneider, J. L., Rowe, J. H., Garcia-de-Alba, C., Kim, C. F., Sharpe, A. H., & Haigis, M. C. (2021). The aging lung: Physiology, disease, and immunity. *Cell*, 184(8), 1990–2019. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.005>
- Shin, I. S., Shin, H. K., Kim, J. C., & Lee, M. Y. (2015). Role of Klotho, an antiaging protein, in pulmonary fibrosis. *Archives of Toxicology*, 89(5), 785–795. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1282-y>
- Tang, L., Xu, Y., Wei, Y., & He, X. (2017). Uric acid induces the expression of TNF- α via the ROS-MAPK-NF- κ B signaling pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Molecular Medicine Reports*, 16(5), 6928–6933. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7405>
- Tominaga, K., & Suzuki, H. I. (2019). TGF- β signaling in cellular senescence and aging-related pathology. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20). <https://doi.org/10.3390/ijms20205002>
- Typiak, M., & Piwkowska, A. (2021). Antiinflammatory actions of klotho: Implications for therapy of diabetic nephropathy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 1–15. <https://doi.org/10.3390/ijms22020956>
- Urakawa, I., Yamazaki, Y., Shimada, T., Iijima, K., Hasegawa, H., Okawa, K., Fujita, T., Fukumoto, S., & Yamashita, T. (2006). Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*, 444(7120), 770–774. <https://doi.org/10.1038/nature05315>
- Usuda, J., Ichinose, S., Ishizumi, T., Ohtani, K., Inoue, T., Saji, H., Kakahana, M., Kajiwarra, N., Uchida, O., Nomura, M., Ohira, T., & Ikeda, N. (2011). Klotho predicts good clinical outcome in patients with limited-disease small cell lung cancer who received surgery. *Lung Cancer*, 74(2), 332–337. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.03.004>
- Usuda, J., Ichinose, S., Ishizumi, T., Ohtani, K., Inoue, T., Saji, H., Kakahana, M., Kajiwarra, N., Uchida, O., Nomura, M., Tsutsui, H., Ohira, T., & Ikeda, N. (2011). Klotho is a novel biomarker for good survival in resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Lung Cancer*, 72(3), 355–359. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.10.008>
- Valavanidis, A., Vlachogianni, T., Fiotakis, K., & Loidas, S. (2013). Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: Respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(9), 3886–3907. <https://doi.org/10.3390/ijerph10093886>
- von Frieling, J., & Roeder, T. (2020). Factors that affect the translation of

- dietary restriction into a longer life. *IUBMB Life*, 72(5), 814–824. <https://doi.org/10.1002/iub.2224>
- Wang, Y., & Sun, Z. (2009). Current understanding of klotho. *Ageing Research Reviews*, 8(1), 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2008.10.002>
- Wu, S. E., & Chen, W. L. (2022). Soluble klotho as an effective biomarker to characterize inflammatory states. *Annals of Medicine*, 54(1), 1520–1529. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2077428>
- Xia, W., Zhang, A., Jia, Z., Gu, J., & Chen, H. (2016). Klotho contributes to pravastatin effect on suppressing il-6 production in endothelial cells. *Mediators of Inflammation*, 2016, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2016/2193210>
- Xie, B., Zhou, J., Shu, G., Liu, D.-C., Zhou, J., Chen, J., & Yuan, L. (2013). Restoration of klotho gene expression induces apoptosis and autophagy in gastric cancer cells: tumor suppressive role of klotho in gastric cancer. *Cancer Cell International*, 13(18), 1–10. <http://www.cancerci.com/content/13/1/18>
- Xie, J., Cha, S. K., An, S. W., Kuro-O, M., Birnbaumer, L., & Huang, C. L. (2012). Cardioprotection by Klotho through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart. *Nature Communications*, 3(1), 1238. <https://doi.org/10.1038/ncomms2240>
- Xu, Y., & Sun, Z. (2015). Molecular basis of klotho: From gene to function in aging. *Endocrine Reviews*, 36(2), 174–193. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1079>
- Yamamoto, M., Clark, J. D., Pastor, J. V., Gurnani, P., Nandi, A., Kurosu, H., Miyoshi, M., Ogawa, Y., Castrillon, D. H., Rosenblatt, K. P., & Kuro-O, M. (2005). Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho. *Journal of Biological Chemistry*, 280(45), 38029–38034. <https://doi.org/10.1074/jbc.M509039200>
- Yamauchi, M., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Matsumoto, Y., Yamashita, K., Kayama, M., Sato, N., & Yotsuyanagi, T. (2016). Wound healing delays in α -Klotho-deficient mice that have skin appearance similar to that in aged humans - Study of delayed wound healing mechanism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 473(4), 845–852. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.03.138>
- Zhang, J., Cao, K., Pastor, J. V., Li, L., Moe, O. W., & Hsia, C. C. W. (2019). Alpha-Klotho, a critical protein for lung health, is not expressed in normal lung. *FASEB BioAdvances*, 1(11), 675–687. <https://doi.org/10.1096/fba.2019-00016>
- Zhang, T., Ma, C., Zhang, Z., Zhang, H., & Hu, H. (2021). NF- κ B signaling in inflammation and cancer. In *MedComm* (Vol. 2, Issue 4, pp. 618–653). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mco2.104>
- Zhang, Z., Nian, Q., Chen, G., Cui, S., Han, Y., & Zhang, J. (2020). Klotho Alleviates Lung Injury Caused by Paraquat via Suppressing ROS/P38 MAPK-Regulated Inflammatory Responses and Apoptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2020/1854206>
- Zhao, Y., Zhao, M. M., Cai, Y., Zheng, M. F., Sun, W. L., Zhang, S. Y., Kong, W., Gu, J., Wang, X., & Xu, M. J. (2015). Mammalian target of rapamycin signaling inhibition ameliorates vascular calcification via Klotho upregulation. *Kidney International*, 88(4), 711–721. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.160>